**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Радиофармацевтические**  **лекарственные препараты** |  | **ОФС.1.11.0001** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.11.0001.15** |

|  |
| --- |
|  |

Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП)– лекарственный препарат, содержащий в готовом для применения состоянии один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества.

**Общая характеристика**

РФЛП применяются для радионуклидной диагностики и лечения различных заболеваний с использованием методов ядерной медицины.

Область применения РФЛП определяют ядерно-физические характеристики радионуклида в составе препарата.

РФЛП по медицинскому применению делятся на диагностические и терапевтические.

РФЛП диагностического назначения содержат гамма- или позитрон-излучающий радионуклид, являющийся информационным носителем, излучение которого, проникающее за пределы организма, регистрируется внешними детекторами. Это свойство применяется в процедурах радионуклидной диагностики, планарной или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и некоторых других исследований.

В большинстве случаев химические соединения, входящие в состав диагностических РФЛП, используются в количествах, не вызывающих фармакологического действия.

В РФЛП терапевтического назначения радионуклид (бета-, альфа-излучатель, радионуклид, распад которого сопровождается электронным захватом или внутренней конверсией электронов) является основным лечебным началом, позволяющим локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в клетки-мишени и, соответственно, обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей.

Как правило, РФЛП применяются однократно или в некоторых случаях несколько раз и содержат только малые количества действующих веществ с присоединенным к ним радионуклидом, который позволяет провести сцинтиграфическую визуализацию, измерение биораспределения или терапевтическое воздействие.

Радиоактивность РФЛП снижается со временем, что обусловлено радиоактивным распадом.

Объём производства РФЛП крайне мал по сравнению с другими лекарственными средствами. Достаточно часто количество упаковок в серии составляет 3-5 единиц. Сроки годности РФЛП, в зависимости от периода полураспада соответствующих радионуклидов, составляют от нескольких минут до нескольких суток. Поэтому в контроле качества должны преимущественно использоваться экспресс-методы, а также методы, обеспечивающие возможность надёжного определения показателей качества при минимальных объёмах проб.

Термины и определения

*Активность радиоактивного вещества* *−* число ядерных превращений (N), происходящих в данном количестве вещества в короткий промежуток времени (t), отнесённое к этому промежутку времени. Синоним: скорость распада.

*Активность молярная* − для определённого изотопа: активность соединения (A), отнесённая к его количеству в молях (n).

A/n

*Активность объёмная* − отношение активности (A) радионуклида в препарате (образце) к объёму (V) препарата (образца).

*Активность удельная* − для определённого изотопа или смеси изотопов: активность вещества (A), отнесённая к его массе (m).

*Генератор радионуклидный* – любая система, содержащая фиксированный первичный (материнский) радионуклид, из которого образуются вторичные (дочерние) радионуклиды, извлечение которых осуществляется путем элюирования или другим способом и которые используются в радиофармацевтическом лекарственном препарате.

*Изотопы* − нуклиды, имеющие одинаковый порядковый номер, но различную атомную массу.

*Изотопный индикатор* – индикатор, который отличается только изотопным составом от интересующего вещества.

*Ионизирующее излучение (ИИ)* – излучение, взаимодействие которого со средой приводит к образованию в среде ионов разного знака (непосредственно ионизирующее излучение: ИИ, состоящее из заряженных частиц, кинетической энергии которых достаточно для ионизации атомов среды при атомных столкновениях; косвенно ионизирующее излучение: ИИ, которое при взаимодействии со средой может создать непосредственно ионизирующее излучение. Может состоять из фотонов, нейтронов, нейтральных мезонов и др. Энергия ионизирующего излучения измеряется в электронвольтах (эВ) и связана с единицей измерения энергии в системе СИ (Дж) следующим соотношением: 1 эВ ≈ 1,6 × 10-19 Дж.

*Мишень для получения радионуклидов в циклотроне* – конструкция, в которую помещается мишенный (стартовый) материал для последующего облучения потоком ускоренных заряженных частиц.

*Мишенный (стартовый) материал* – это химически стабильное вещество, предназначенное для облучения потоком ускоренных заряженных частиц высокой энергии. Мишенный (стартовый) материал может иметь газообразное, твердое, жидкое агрегатное состояние. В результате бомбардировки ядер стартового материала гамма-квантами, заряженными или нейтральными частицами могут происходить ядерные реакции. Суть ядерной реакции – получение одного химического элемента или изотопа из другого.

*Набор для приготовления радиофармацевтического лекарственного препарата (набор для РФЛП) –* любой препарат, который должен быть восстановлен или смешан с радионуклидами для получения готового к применению радиофармацевтического лекарственного препарата, как правило, перед его использованием.

*Носитель, изотопный  –* стабильные изотоп/изотопы данного элемента или их соединения, химические свойства которых тождественны свойствам радиоактивного.

*Нуклид* − разновидность атома, характеризующаяся количеством протонов и нейтронов в его ядре (и, следовательно, его атомным номером Z и атомной массой А), а также его энергетическим состоянием.

*Период полураспада (радионуклида)* − для отдельно взятого процесса радиоактивного распада: время, за которое исходное число ядер радионуклида уменьшается вдвое. Обычно, обозначается:

*Постоянная радиоактивного распада* − для радионуклида: вероятность распада его ядра в единицу времени, определяется выражением:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| где | Nt — | общее число ядер данного радионуклидав момент времени t. |

λ связана с периодом полураспада соотношением:

Активность радионуклида убывает со временем по экспоненциальному закону:

|  |  |
| --- | --- |
| где | где *А0* и *Аt −* активности в начальный (0) и текущий (*t*) моменты времени, соответственно |

*Препарат радионуклида без добавления носителя* − препарат, свободный от стабильных изотопов элемента, к которому принадлежит данный радионуклид. Однако препараты, называемые препаратами радионуклида без носителя*,* иногда содержат незначительные количества стабильных изотопов того же элемента или его химического аналога. Источником их могут быть побочные ядерные реакции, примеси химических элементов, содержащиеся в реактивах, применяемых при химических операциях и т. д.

*Радиоактивный препарат с носителем* – радиоактивный препарат, в котором имеются как радиоактивные, так и стабильные изотопы данного элемента или химического аналога.

*Радиоактивность* − свойство некоторых нуклидов подвергаться радиоактивному распаду.

*Радиоизотоп* − радиоактивный изотоп определённого элемента.

*Радионуклид* − нуклид, который радиоактивен. Нуклиды, обладающие нестабильной комбинацией протонов и нейтронов, самопроизвольно с постоянной вероятностью превращаются в стабильные нуклиды или в нуклиды с другой нестабильной комбинацией протонов и нейтронов. О таких нуклидах говорят, что они радиоактивные, и они называются радионуклидами. Исходный радионуклид называют материнским, а образующийся – дочерним.

*Радионуклидная чистота* препарата − отношение активности основного радионуклида к общей активности препарата, выраженное в процентах, не является постоянной характеристикой данного препарата, а изменяется с течением времени.

*Радионуклидные примеси* − примеси других радиоактивных нуклидов (как того же, так и других элементов). Количество радионуклидных примесей выражают процентным отношением активности примесей к активности основного нуклида на определённую дату и, при необходимости, время. Дочерние радионуклиды, образующиеся в результате радиоактивного распада материнского (основного) радионуклида, не считаются радионуклидными примесями: например, Xe - 131м не рассматривается как радионуклидная примесь к I - 131.

*Радионуклидный предшественник* – радиоактивное вещество, предназначенное для введения радионуклида в другое вещество с целью получения РФЛП.

*Радиохимическая чистота* − отношение активности радионуклида, который присутствует в препарате в заявленной химической форме основного вещества, к общей активности радионуклида в этом препарате, выраженное в процентах.

*Радиохимические примеси* − химические соединения, отличные от основного вещества, составляющего препарат, но содержащие тот же радионуклид. Величину радиохимических примесей, т. е. активность содержащегося в них радионуклида, выражают в процентах к общей активности радионуклида в препарате.

*Срок годности радиофармацевтического лекарственного препарата* − время, в течение которого радиофармацевтический лекарственный препарат удовлетворяет требованиям установленным производителем.

*Ультракороткоживущий радионуклид* − радионуклид с периодом полураспада до 2 часов.

*Химические примеси* − примеси посторонних химических соединений и элементов, источниками которых являются исходные вещества и реактивы, а также побочные продукты неполно или параллельно протекающих реакций.

*Химические предшественники для РФЛП (ХП для РФЛП)* − вещества синтетического или природного происхождения, которые после мечения радионуклидом представляют собой молекулы, которые самостоятельно или в результате последующих химических превращений, обеспечивают доставку радионуклида к целевым клеткам-мишеням.

*Ядерные изомеры* − нуклиды, имеющие одинаковый массовый номер и атомный номер, но отличающиеся энергетическим состоянием их ядер.

**Единицы активности и энергии**

Радиоактивный распад или переход может включать испускание заряженных частиц, захват электронов (ЭЗ) или изомерный переход (ИП). Заряженные частицы, испускаемые ядром, – это альфа-частицы (ядро атома гелия с атомной массой 4) или бета-частицы (отрицательно заряженные, обычно называемые электронами или положительно заряженные, обычно называемые позитронами). Испускание заряженных частиц ядром может сопровождаться испусканием гамма-квантов. Гамма-кванты также испускаются при изомерном переходе. Такое испускание гамма-квантов может частично сопровождаться выходом электронов, называемых электронами внутренней конверсии. Процесс электронного захвата, приводит к вторичному испусканию рентгеновских лучей (благодаря перегруппировке электронов в атоме). Эта вторичная эмиссия сама по себе может частично замещаться выходом электронов, известных как электроны Оже. Радионуклиды с дефицитом нейтронов могут испускать позитроны. Такие радионуклиды называются позитрон-излучателями. При взаимодействии с электронами позитроны аннигилируют, испуская два гамма-кванта с энергией 511 кэВ каждый, обычно разлетающихся под углом 180° друг к другу. Такой процесс называется аннигилляционным излучением.

Как правило, для обозначения активности радионуклида используются общепринятые единицы измерения в соответствии с ОФС «Единицы международной системы (СИ), используемые в фармакопее».

Базовой единицей измерения является: 1 Беккерель [Бк] = 1 распад/с (СИ). Доза РФЛП, назначаемая пациенту, измеряется в единицах радиоактивности (мегабеккерель, МБк) и рассчитывается на определенное время введения в соответствии с периодом полураспада радионуклида и физиологическими характеристиками пациента В случаях, важных с точки зрения потенциальной токсичности или эффекта насыщения целевого рецептора, долю содержания нерадиоактивных молекул определяемого вещества в РФЛП выражают удельной активностью в беккерель на грамм (Бк/г), или молярной активностью в беккерель на моль (Бк/моль), или количеством нерадиоактивного соединения в максимальной рекомендуемой дозе (максимальном рекомендуемом объеме) в миллилитрах (мг/V).

Для энергии отдельных частиц и фотонов применяют внесистемную единицу электрон-вольт и десятичные кратные ей единицы: 1 эВ=1,60219 × 10-19 Дж (приближенно) ≈ 0,16 аДж. Соответственно 1 кэВ≈1,6 × 10-16 Дж = 0,16 фДж; 1МэВ≈1,6 × 10-13 Дж=0,16 пДж.

**Основные ядерно-физические характеристики нуклидов**

К основным ядерно-физическим характеристикам радионуклидов, используемых в составе РФЛП,относятся период полураспада, вид, энергетическая характеристика и интенсивность всех компонентов ионизирующего излучения, возникающего как при распаде радионуклида, так и при энергетической разрядке ядра-продукта. Кроме того, для ядерной медицины важны и характеристики рентгеновского излучения атома, образующегося в результате распада радионуклида [Приложение 1].

Основные ядерно-физические характеристики для радионуклидов, входящих в состав РФЛП, а также используемых в составе стандартных радиоактивных растворов и источников, применяемых для испытаний РФЛП, возможных примесей, представлены в Приложении 1 к настоящей статье.

**Особенности технологии**

Основные источники производства радионуклидов для ядерной медицины следующие: ядерные реакторы, ускорители заряженных частиц (циклотроны), генераторы радионуклидные (как вторичный источник).

Генератор радионуклидный, набор для приготовления РФЛП и радиофармацевтический предшественник являются предшественниками (например, промежуточными продуктами, источниками или компонентами) для получения готового РФЛП, который можно непосредственно вводить пациенту.

Все технологические операции должны выполняться в специальных помещениях и на специальном оборудовании, предназначенном для производства/изготовления радиофармацевтических препаратов. Различные рабочие зоны должны быть ясно определены и разделены, особенно в отношении однонаправленного движения материалов, предшественников и готовых продуктов, чтобы избежать смешивания и использования не по назначению. Одновременное производство и/или изготовление различных РФЛП в одной рабочей зоне не допускается, что вызвано необходимостью снижения до минимума риска перекрестного загрязнения радиоактивными веществами или смешивания исходных материалов.

Приготовление дозированной формы конечного РФЛП в практической ядерной медицине обычно включает конкретную (лимитированную) активность на согласованную с потребителем дату (и, при необходимости, время) поставки готового к использованию РФЛП, генераторов радионуклидных, наборов для приготовления РФЛП и радионуклидных предшественников.

**Генератор радионуклидный**

В генераторе радионуклидном содержится фиксированный первичный (материнский) радионуклид, из которого образуются вторичные (дочерние) радионуклиды. Их можно использовать на значительных расстояниях от производства генераторов.

Известно более 100 генераторных пар радионуклидов, однако в медицине применяются не более 10. В современной радионуклидной диагностике около 80 % процедур выполняют с препаратами, получаемыми на основе генератора технеция-99м. Препараты получают, как правило, в медицинских организациях с использованием наборов для приготовления РФЛП, и элюата из генератора. Элюат из генератора является исходным раствором радионуклида, то есть активной фармацевтической субстанцией и одновременно растворителем для лиофилизата.

Иногда вместо лиофилизата для приготовления РФЛП может быть использован раствор или набор реагентов, включающий несколько флаконов, содержащих лиофилизаты и/или растворы.

**Материалы мишеней**

Мишенный (стартовый) материал может иметь газообразное, твердое, жидкое агрегатное состояние. Изотопный состав и чистота материала мишени определяют относительное содержание нужного радионуклида и радионуклидных примесей. Использование изотопнообогащенных материалов мишеней, в которых содержание требуемого нуклида искусственно увеличено, может увеличить выход реакции и чистоту нужного радионуклида. Химическая форма, чистота, физическое состояние и химические побочные продукты, так же, как условия облучения, прямое физическое и химическое окружение, определяют химическое состояние и химическую чистоту получаемого радионуклида.

При производстве радионуклидов, особенно короткоживущих, не всегда возможно определить все эти критерии качества перед дальнейшим получением радионуклида и соответствующих РФЛП. Поэтому каждая партия материала мишени должна быть протестирована в пробных производственных циклах перед их использованием в рутинном производстве радионуклида и приготовлении РФЛП. Это необходимо проводить для подтверждения того, что в результате процесса производства в описанных условиях будет получен радионуклид в необходимых количествах и нужного качества.

Для облучения потоком частиц материал мишени находится в контейнере (ампуле) и/или мишенном устройстве. Необходимо убедиться в том, что в процессе облучения (температура, давление, время) не происходит взаимодействия между контейнером и его содержимым. При облучении заряженными частицами держатель материала мишени обычно сделан из подходящего металла с входом-выходом, окружающей охлаждающей системой и, как правило, с окном из тонкой металлической фольги. Вид и толщина окна мишени могут влиять на выход ядерной реакции, а также на радионуклидную чистоту.

**Вспомогательные вещества**

Вспомогательные вещества используются в производстве РФЛП для придания им необходимых физико-химических свойств. РФЛП обычно содержат те же категории вспомогательных веществ, что и обычные лекарственные препараты: стабилизаторы, наполнители, антиоксиданты, регуляторы рН, консерванты и др. Но РФЛП отличаются тем, что их получение подразумевает проведение одной или нескольких химических реакций. В связи с этим выделяют следующие группы вспомогательных веществ: восстановители, акцепторы свободных радикалов, лиганды для переноса и стабилизаторы коллоидных систем.

**Химические предшественники для РФЛП (ХП для РФЛП)**

Химические предшественники для РФЛП (ХП для РФЛП) обеспечивают доставку радионуклида к целевым клеткам-мишеням.

Существует два типа химических предшественников:

- радионуклидный предшественник, который по определению является

радиоактивным (для радиоактивных меток);

- химический предшественник, который является нерадиоактивным.

ХП для РФЛП используют совместно со вспомогательными веществами или самостоятельно.

Обычно ХП для РФЛП не производятся в больших количествах. Некоторые, синтезируют непосредственно в радиофармацевтических лабораториях, другие поставляются специальными производителями или лабораториями.

Контроль качества ХП для РФЛП проводят в соответствии с требованиям фармакопейной статьи на соответствующий ХП для РФЛП, либо, в случае ее отсутствия с ОФС «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов». Тесты на идентификацию, химическую чистоту и анализы должны проводиться по валидированным, фармакопейным аналитическим методикам, с использованием квалифицированного оборудования. Рекомендуется предварительное тестирование ХП для РФЛП в пробном производственном цикле перед их использованием для производства РФЛП и подтверждение, что в указанных условиях производства использование данного предшественника приводит к получению РФЛП в требуемых количествах и с заданным качеством.

**Перечень показателей качества, которым должны соответствовать радиофармацевтические лекарственные препараты промышленного производства и/или изготавливаемые в медицинских учреждениях**

**1. Препараты промышленного производства:**

- состав;

- описание;

- идентификация;

- водородный показатель (рН);

- радионуклидная чистота и/или радионуклидные примеси;

- радиохимическая чистота и/или радиохимические примеси;

- химические примеси;

- биологическое распределение в тканях организма (при необходимости);

- показатели качества, характеризующие моноклональные антитела (в случае их наличия);

- бактериальные эндотоксины или пирогенность;

- активность или объемная (удельная, молярная) активность;

- стерильность;

- количественное определение (при необходимости);

- хранение;

- упаковка;.

- маркировка;

- перевозка (при необходимости);

- срок годности.

**2. Показатели качества для радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготовленных с использованием радионуклидных генераторов или растворов радионуклидов и наборов реагентов в медицинских учреждениях:**

- состав;

- описание;

- водородный показатель (pH);

- радиохимическая чистота и/или радиохимические примеси;

- активность или объемная (удельная, молярная) активность;

- хранение;

- упаковка;

- маркировка;

- срок годности.

**3. Показатели качества для радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготовленных в ПЭТ-центрах на базе циклотронов, расположенных непосредственно в медицинских учреждениях:**

- состав;

- описание;

- идентификация;

- осмолярность (при необходимости);

- водородный показатель (pH);

- механические включения (при необходимости)

- радионуклидная чистота и/или радионуклидные примеси;

- радиохимическая чистота и/или радиохимические примеси;

- химические примеси;

-показатели качества, характеризующие моноклональные антитела (в случае их наличия);

- остаточные органические растворители;

- бактериальные эндотоксины или пирогенность;

- активность или объемная (удельная, молярная) активность;

- стерильность;

- стереоизомерная чистота (при необходимости);

- количественное определение (при необходимости);

- хранение;

- упаковка;

- маркировка;

- перевозка (при необходимости);

- срок годности.

При определении показателей качества РФЛП руководствуются требованиями общих фармакопейных статей, регламентирующих методы и методики фармакопейного анализа.

**Меры предосторожности**

Ионизирующее излучение является опасным для здоровья человека, поэтому необходимо соблюдать рекомендации по мерам предосторожности, защите от излучений и пределам уровней воздействия рентгеновского излучения, установленные национальным законодательством, регламентирующим так же правила работы с радиоактивными веществами, включая их хранение и транспортировку.

При работе с радиоактивными препаратами необходима соответствующая защита от излучения этих препаратов. Защита имеет своей целью предохранение людей от вредного воздействия радиации, а также снижение фоновых показаний измерительных приборов, регистрирующих ионизирующее излучение.

Предпочтительно должны быть выбраны методы экспресс-анализа с использованием дистанционно управляемого оборудования.

Проникающая способность каждого вида излучения зависит от природы излучения и его энергии.

Защита от внешнего альфа- и бета-излучения радиоактивных препаратов осуществляется сравнительно просто вследствие малой проникающей способности этих излучений. Альфа- и бета- излучения характеризуются определенными величинами пробега альфа- и бета-частиц, т.е. расстоянием, на которое они могут проникать в вещество. Альфа-частицы поглощаются резиновыми перчатками, одеждой, стенками стеклянной ампулы и т.п. Пробег бета-частиц в воздухе в зависимости от их энергии составляет величину от сантиметров до нескольких метров. Для защиты от бета-излучения применяют материалы с малым атомным номером, например, специальные экраны из плексигласа, контейнеры из алюминия и пластмасс и т.п. Однако при работе с высокоактивными препаратами следует принимать меры для защиты от тормозного излучения ‒ вторичного излучения, возникающего при прохождении бета-частиц через вещество. По своей природе тормозное излучение является фотонным ионизирующим излучением. Поэтому при работе с высокоактивными препаратами, содержащими бета-излучающие радионуклиды, применяют комбинированную защиту, в которой внутренний слой (со стороны источника) делается из вещества с малым атомным номером для поглощения бета-излучения, а внешний ‒ из вещества с бόльшим атомным номером для ослабления тормозного излучения.

Гамма-излучение в отличие от альфа- и бета-излучения не характеризуется определенным пробегом в веществе ‒ оно поглощается по мере прохождения через вещество по экспоненциальному закону. Наиболее эффективно поглощают гамма-излучение вещества с большим атомным номером, например свинец, вольфрам, уран. Гамма-излучение определенной энергии можно характеризовать толщиной слоя половинного ослабления (полутолщина ослабления)в веществе. Это та толщина защитного материала, которая ослабляет первоначальную интенсивность излучения в 2 раза. Например, через защитный материал, толщина которого равна 7 слоям половинного ослабления (полутолщинам), проходит менее1 % излучения незащищённого источника.

Защита от гамма-излучения радиоактивных препаратов достигается не только применением поглощающих экранов, но также и путём увеличения расстояния от препарата (интенсивность излучения обратно пропорциональна квадрату расстояния от препарата).

##### Испытания

**Описание**

Поскольку РФЛП радиоактивны, испытание по показателю «Описание» заключается в визуальной проверке внешнего вида РФЛП и основных физических свойств в соответствии с указаниями установленных производителем с учетом требований по радиационной безопасности.

**Идентификация**

Каждый радионуклид и ядерный изомер характеризуются периодом полураспада и специфическими, присущими только ему спектрами (энергий) ионизирующих излучений. К ним относятся спектры альфа-, бета-, гамма-излучения, конверсионных и Оже-электронов, тормозного излучения, характеристического рентгеновского излучения.

Форму и количественные характеристики каждого спектра, а также значение периода полураспадаиспользуют для проверки подлинности радионуклида.

Индивидуальными характеристиками радионуклидов могут служить также аппаратурные спектры, снимаемые в строго воспроизводимых условиях; их используют для определения подлинности радионуклидов в РФЛП.

Идентификацию радионуклида в препарате считают подтверждённой, если аппаратурный спектр ионизирующего излучения, снятый с источником, приготовленным из данного РФЛП, идентичен спектру, полученному с образцовым источником или источником, приготовленным из образцового раствора с тем же радионуклидом, и снятому в тех же условиях. Естественно, предполагается, что спектр должен быть скорректирован на вклад от радионуклидных примесей, если они имеются в РФЛП.

Идентификацию радионуклидов проводят по:

- спектру (гамма-, бета- и рентгеновское излучение);

- слою половинного ослабления (бета-излучение);

- периоду полураспада (любое излучение).

Для РФЛП с коротким сроком годности относительно времени, необходимого для предварительных испытаний до выпуска, точное определение периода полураспада в течение времени, соответствующего утроенному значению предполагаемого периода полураспада, нецелесообразно для целей идентификации радионуклидов. Достаточным представляется определение приблизительного значения периода полураспада.

# Спектрометрия

# Радионуклиды можно идентифицировать по их эмиссионному спектру. Каждый тип излучения требует специального оборудования для получения соответствующего спектра излучения.

*Жидкостные сцинтилляционные счётчики* используют для получения спектра α- и β-излучателей (см. Измерение активности).

*Германиевый полупроводниковый детектор* (HPGe)предпочтительно использовать для гамма- и рентгеновской спектрометрии.

*Сцинтилляционный детектор* – NaI-Tl . В качестве чувствительной части в котором выступает иодид натрия, лигированный таллием NaI(Tl).

*Гамма-спектрометр* используют для идентификации радионуклидов по энергии и интенсивности гамма-квантов или рентгеновских лучей.

Гамма-детектор калибруют, используя стандартные источники, так как эффективность детектирования зависит от энергии гамма-квантов и рентгеновских лучей, а также от формы источника и расстояния между детектором и источником. Эффективность детектора может быть измерена с использованием калиброванного источника измеряемого радионуклида или, (для обычной работы) по графику эффективность – энергия гамма-квантов и рентгеновских лучей, построенному с использованием нескольких калибровочных источников различных радионуклидов.

Гамма и рентгеновский спектр радионуклида, который испускает гамма-кванты и/или рентгеновское излучение, уникален для этого нуклида и характеризуется энергиями и количеством фотонов с определённой энергией, испускаемой при переходе с одного энергетического уровня на другой. Это свойство используют при идентификации радионуклидов, присутствующих в источнике, и в определении их количества, что обеспечивает оценку наличия радионуклидной примеси путём детектирования других пиков, отличающихся от ожидаемых.

**Слой половинного ослабления**

Для идентификации чистых бета-излучателей рекомендуется определять граничные энергии бета-спектров или зависящие от них параметры. Например, идентификацию проводят с помощью кривых поглощения бета-излучения в алюминии по величине слоя половинного ослабления следующим образом: используя установку с торцевым счётчиком в строго определённых экспериментальных условиях, находят зависимость скорости счёта от толщины слоя *d* алюминиевого поглотителя, помещаемого между источником и окном счётчика, в непосредственной близости к счётчику. Толщину слоя поглотителя принято выражать массой, приходящейся на единицу поверхности поглощающего слоя, в мг/см2. Кривая поглощения, представляющая собой зависимость логарифма скорости счёта *logan* от толщины *d* поглотителя, имеет прямолинейный участок. По нему с помощью формулы определяют величину слоя половинного ослабления *d1/2* в мг/см2:

где *В ‒* коэффициент при *d* в формуле logan = *C-Bd*,определяющей прямолинейный участок.

Для определения подлинного значения *d1/2* для данного радионуклида аналогичные измерения проводят с источником тех же размеров, формы и толщины и примерно той же активности, приготовленным из образцового раствора с этим радионуклидом.

## Период полураспада

Для определения периода полураспада измеряют величину активности (или любой пропорциональной ей величины, например, скорости счёта, площади участка спектра и т.д.) в зависимости от времени. Детектор выбирают в зависимости от вида излучения, испускаемого анализируемым нуклидом. Измерения проводят при строго фиксированном расположении источника относительно детектора излучения, при условии регулярного контроля стабильности показаний применяемой аппаратуры с помощью источника с долгоживущим радионуклидом. Длительность и число измерений определяют для каждого конкретного случая.

Радиоактивность образца должна быть достаточно высокой, чтобы можно было проводить измерения в течение периода, соответствующего 3 расчетным периодам полураспада, но для каждого измерения она должна находиться в пределах диапазона линейности оборудования. При необходимости применяется поправка на потери времени простоя.

Кривая экспоненциального распада (кривая распада) описывается уравнением:

· ,

где At  − радиоактивность в момент t,

A0 − радиоактивность в момент t = 0,

𝝀 – константа распада радионуклида ();,

е − основание натурального логарифма.

Период полураспада (Т1/2) связан с константой распада (λ) уравнением:

где ~ 0,693,

𝝀 – константа распада радионуклида ();

Для РФЛП с коротким сроком годности относительно времени, необходимого для предварительных испытаний до выпуска, точное определение периода полураспада в течение времени, соответствующего утроенному значению предполагаемого периода полураспада, нецелесообразно для целей идентификации радионуклидов. Достаточным представляется определение приблизительного периода полураспада. С этой целью проводят не менее 3 измерений в течение периода, достаточного для достоверного определения разницы показаний. Период полураспада измеряется после соответствующего разбавления, чтобы избежать потерь времени простоя, с использованием ионизационной камеры, счетчика Гейгера-Мюллера, сцинтилляционного счетчика или полупроводникового детектора.

**Идентификация и количественное определение действующих и/или вспомогательных веществ**

Для идентификации и количественного определения действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав РФЛП, можно использовать любые пригодные методы физико-химического анализа. Однако, принимая во внимание требования радиационной безопасности, а также небольшое количество фасовок РФЛП в серии, следует учитывать необходимость минимизации проб испытуемого препарата, как по объёму, так и по массе. Кроме того, предпочтительно должны быть выбраны методы экспресс-анализа с использованием дистанционно управляемого оборудования. Для выполнения анализов препарата при отсутствии отечественных реактивов и материалов допускается использование импортных реактивов и материалов соответствующей квалификации.

В исключительных случаях из-за невозможности количественного определения какого-либо вещества в составе РФЛП современными методами с учетом выше изложенных требований определение не проводят.

**Осмолярность**

Определение показателя «Осмолярность» следует проводить в соответствии с ОФС «Осмолярность» с учетом требований по радиационной безопасности.

**Водородный показатель (pH)**

Определение рН следует проводить в соответствии с ОФС «Ионометрия». Допускается использование индикаторныхрН – полосок при обосновании возможности использования (валидации аналитической методики) при достаточных для оценки показателей качества препарата критериях точности и воспроизводимости результатов. Применение индикаторных полосок должно быть отражено в нормативной документации на РФЛП с валидированными критериями приемлемости.

**Радионуклидная чистота и/или радионуклидные примеси**

В большинстве случаев для определения радионуклидной чистоты и/или радионуклидных примесей РФЛП предварительно идентифицируют каждый присутствующий радионуклид и измеряют его активность. Для определения радионуклидной чистоты часто используют гамма-спектрометрию. Однако, это не совсем надёжный метод, так как обычно нелегко детектировать альфа- и бета-излучатели, и при использовании детекторов NaI-Tl на пики, характерные для примесей, испускающих гамма-кванты, часто накладывается спектр основного радионуклида. Диапазон гамма-спектрометрии может быть расширен двумя способами: во-первых, путем наблюдения за изменениями в спектре препарата со временем (это особенно полезно при обнаружении долгоживущих примесей в препарате короткоживущего радионуклида);во-вторых, с помощью химического разделения, при котором основные радионуклиды могут быть удалены, а остаток проверяется на наличие примесей.

Требуемая радионуклидная чистота регламентируется в фармакопейной статье, также могут быть установлены пределы для специфических примесей радионуклидов (например, кобальт-60 в кобальте-57). Хотя эти требования необходимы, они сами по себе недостаточны для подтверждения того, что радионуклидная чистота достаточна для использования этого РФЛП для пациентов. Производитель должен исследовать продукт детально на присутствие долгоживущих примесей через определенное количество периодов полураспада. Особенно это касается анализа РФЛП, содержащих радионуклид с периодом полураспада менее 2ух часов. Если необходимо идентифицировать и/или дифференцировать два или более позитрон-излучающих радионуклида, таких как, например, примеси фтора-18 в препаратах азота-13, дополнительно к гамма-спектрометрии проводят определение периода полураспада. Из-за различия периодов полураспада радионуклидов, присутствующих в РФЛП, радионуклидная чистота меняется во времени.

Радионуклидные примеси с большим периодом полураспада, чем у радионуклида в испытуемом РФЛП, могут быть определены по истечении соответствующего периода радиоактивного распада. В этом случае указывают время хранения образца до начала измерения оставшихся долгоживущих примесей и возможность выпуска РФЛП к применению до завершения испытания.

Активность обнаруженной примеси приводят в процентах по отношению к активности основного радионуклида в препарате на определённую дату.

Радионуклидные примеси, активность которых составляет не более 0,01 % от активности основного радионуклида в течение всего срока годности, в фармакопейной статье не приводят, кроме особых случаев. Указание о пределе суммарной примеси в фармакопейной статье обязательно. В тех случаях, когда примесь не обнаружена, должен быть указан нижний предел обнаружения применённым методом анализа.

Контроль препарата на содержание радионуклидных примесей не выполняют, если:

1. В документе на радиоактивное исходное сырьё, применяемое для получения препарата, указано содержание радионуклидных примесей;

2. Радионуклид имеет период полураспада менее 2ух часов, то определение его радионуклидной чистоты затруднено, и его испытание проводится на стадии производства.

**Радиохимическая чистота и/или радиохимические примеси**

Определение радиохимической чистоты требует разделения различных химических соединений, содержащих радионуклид, и расчёта процента активности, связанной с основной химической формой. Радиохимические примеси могут образовываться в результате:

* производства радионуклида;
* последующих химических операций;
* неполного препаративного разделения;
* химических изменений в результате хранения.

Требование к радиохимической чистоте должно выполняться в течение всего периода хранения. Для определения радиохимической чистоты, в принципе, могут быть использованы различные методы физико-химического анализа: бумажная хроматография (ОФС «Хроматография на бумаге»), тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»), газовая хроматография (ОФС «Газовая хроматография»), высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»), электрофорез (ОФС «Электрофорез»).

Наиболее часто используются методы тонкослойной и бумажной хроматографии*.* В бумажной и тонкослойной хроматографии пробу, объём которой указан в фармакопейной статье, наносят на стартовую линию, как описывается в общих методах хроматографии. Важно предотвратить нанесение такого количества активности, которое обусловит потери при измерении за счёт совпадений, возникающих при измерении активности. Используют такое количество препарата, чтобы можно было получить статистически достоверные результаты измерения для тех примесей, активность которых составит не менее 0,5 % от нанесённого количества. Одновременно активность анализируемой пробы должна быть такой, чтобы поправка на просчёты, обусловленная мёртвым временем регистрирующей установки, не превышала 1–2 %. При измерении, в случае необходимости, в пробу может быть добавлен носитель. При этом массы разделяемых веществ не должны превышать допустимые для указанных методов.

После разделения хроматограмму высушивают, и положение зон радиоактивности определяют авторадиографией или путём измерения активности по длине хроматограммы с помощью соответствующих коллимированных счётчиков, или путём разрезания полоски и измерения активности каждого участка полоски (соотношения измеренной активности определяют соотношения концентраций радиоактивных химических форм). Положение пятен и участков можно химически идентифицировать путём сравнения с соответствующими растворами такого же химического вещества (нерадиоактивного), используя соответствующий метод детектирования. Активность может быть измерена путём интегрирования с использованием сканеров или цифровых счетчиков.

В показателе радиохимической чистоты приводятся нормативы содержания специфических примесей, включая изомеры.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») ВЭЖХ-система, оснащенная масс-детектором и детектором радиоактивного излучения, позволяет одновременно определять радиохимическую и химическую чистоту, время удерживания с последующей идентификацией РФЛП. Элюирование может осуществляться градиентным или изократическим способом с использованием водных и/или органических буферных растворов.

В показателе радиохимической чистоты приводятся нормативы содержания специфических примесей, включая изомеры.

**Химические примеси**

##### Определение примесей и установление их допустимых пределов проводят в соответствии с требованиями фармакопейных статей, предназначенных для проведения испытаний на чистоту и допустимые пределы примесей. Допустимое содержание примесей в растворах РФЛП строго нормировано, так как уровень концентрации радионуклида в препарате без добавления носителя составляет около 10-7–10-8 моль/л, и примеси могут конкурентно связываться с химическими веществами, входящими в состав препарата, что приводит к изменению его радиохимической чистоты и, соответственно, фармакокинетики. Поэтому для определения химических примесей следует использовать высокочувствительные методы физико-химического анализа, такие как: атомно-эмиссионная спектрометрия (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»), атомно-абсорбционная пламенная спектрометрия (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»), метод атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия») или метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Обязательно следует проводить определение примесей свинца, железа, мышьяка и металлов, присутствующих в конструкционных материалах мишеней и/или радионуклидных генераторах, а также в исходных реагентах (нерадиоактивном сырье) в процессе разработки и валидации производственного процесса и осуществлять дополнительный контроль в случае изменения конструкционных материалов мишени циклотрона, генераторного устройства и замены реагентов. Особое внимание необходимо уделять фармакологически активным примесям или примесям, даже в очень малых количествах влияющим на фармакодинамику (например, лиганды рецепторов). В случае необходимости следует определять стереоизомерную чистоту. По возможности, следует указывать подробную характеристику примесей. Общие пределы содержания могут быть установлены для неидентифицированных примесей. Пределы должны быть тщательно подобраны с учетом количества и токсичности, на основании токсичности исходных материалов, предшественников, возможных продуктов распада и конечного продукта.

**Биологическое распределение**

При необходимости для некоторых РФЛП могут быть предписаны биологические испытания. Распределение активности, наблюдаемое в указанных органах, тканях и других частях тела у соответствующих видов животных (обычно крысы или мыши), должно реально отражать ожидаемое распределение у человека и таким образом подтвердить функциональную пригодность препарата. Виды испытаний и требования к биологическому распределению РФЛП приводят в соответствующих фармакопейных статьях. Биологическое распределение, соответствующее требованиям, обеспечит накопление радиоактивных соединений в интересующем биологическом органе человека и пределы его накопления по отношению к окружающим органам и системам.

**Остаточные органические растворители**

Содержание остаточных растворителей нормируют в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители». Для РФЛП с коротким сроком годности по сравнению с временем, необходимым для испытаний до выпуска их в обращение, вводят указание: «Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания».

**Бактериальные эндотоксины или пирогенность**

Испытание на «Бактериальные эндотоксины» является более предпочтительным для РФЛП из-за большей чувствительности и скорости проведения. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины» с соблюдением необходимых предосторожностей в целях ограничения облучения персонала, проводящего тест.

В разделе «Бактериальные эндотоксины или пирогенность» указывают предельное содержание бактериальных эндотоксинов в расчете на максимальную дозу препарата в миллилитрах с учётом способа его введения. Для препаратов, приготовляемых из лиофилизатов и растворов (элюатов), расчёт значений предельного содержания бактериальных эндотоксинов каждого из компонентов (лиофилизатов или растворов) проводят с учётом величины предельного содержания бактериальных эндотоксинов в готовой лекарственной форме: для препаратов, вводимых внутривенно, предельное содержание бактериальных эндотоксинов рассчитывают по формуле 175 МЕ/*V*, где *V* − максимальная доза препарата в мл в конце срока годности (наибольшая по объему доза препарата с наименьшей объёмной активностью в миллилитрах при средней массе человека 70 кг). Данные пределы должны составлять 2,5МЕ эндотоксина на килограмм массы тела**.** Расчёты необходимо проводить с использованием данных об изменении величины объёмной активности препарата в процессе хранения РФЛП, указанных в соответствующих фармакопейных статьях, и данных инструкции по медицинскому применению о максимальной дозе, вводимой пациенту.

Если точное определение максимально вводимого объёма не представляется возможным (так как для РФЛП показателем дозы является вводимая активность), целесообразно за *V* принимать максимальный объём, используемый для введения пациенту РФЛП, равный 10 мл. Полученное значение выражают в ЕЭ на мг сухого вещества, мл раствора или на флакон.

Если РФЛП имеет короткий срок годности по сравнению с продолжительностью испытания, что допускает их выпуск к применению до завершения испытания. В таком случае в фармакопейной статье приводят соответствующие указания.

Для РФЛП, пирогенность которых может быть обусловлена не только бактериальными эндотоксинами, но и природой испытуемого материала, проводят испытание на пирогенность. В разделе «Бактериальные эндотоксины или пирогенность» указывают, что препарат должен быть апирогенным. Количество вводимого препарата приводят в миллилитрах на 1 кг массы животного.

Если природа РФЛП обуславливает ингибирование или активирование процесса гелеобразования (при определении бактериальных эндотоксинов) и невозможно ликвидировать мешающий фактор (факторы), проводят испытание на пирогенность в соответствии с ОФС «Пирогенность». Испытание РФЛП, поставляемых в клинические учреждения в готовой для использования форме, на бактериальные эндотоксины или пирогенность предусматривает проверку каждой десятой партии препаратов.

**Активность или объёмная (удельная, молярная) активность**

Активность радионуклида в препарате также как и объёмную (удельную, молярную) активность указывают на определённую дату, а для препаратов, содержащих радионуклид с периодом полураспада менее 10 сут, также и на определённое время. Для препаратов, содержащих радионуклид с периодом полураспада менее 1 сут, активность указывают с учётом минут.

Абсолютное измерение активности определённого образца может быть выполнено, если известна схема распада радионуклида, но на практике требуется вносить много корректировок для получения точных результатов. Поэтому обычно проводят измерения с помощью первичного стандартного источника. Первичные стандартные источники не могут быть использованы для короткоживущих радионуклидов, например позитрон-излучателей. Измерительная аппаратура калибруется по доступным стандартам для каждого конкретного радионуклида. Стандарты, которые используют в лабораториях, тестируются компетентными органами.

*Для измерения активности бета- и бета/гамма-излучателей* используют ионизационные камеры и счётчики Гейгера-Мюллера. Измерение уровня излучения происходит путём измерения уровня ионизации газа в рабочем объёме камеры, который находится между двумя электродами. Между электродами создаётся разность потенциалов. При наличии свободных зарядов в газе между электродами возникает ток пропорциональный скорости возникновения зарядов и, соответственно, мощности дозы облучения.

*Для измерения активности гамма-излучателей.* используют полупроводниковые счетчики. Принцип их работы основан на том, что при прохождении через счетчик ионизующей частицы, заряды образованные в веществе счетчика, собираются на электродах. Так же используют сцинтилляционные счётчики или ионизационные камеры.

*Для измерения активности альфа-излучателей требуются* используют жидкостные сцинтилляционные счётчики и полупроводниковые детекторы на кремниевых диодах.

Для корректного сравнения радиоактивных источников важно, чтобы исследуемые препараты и стандарты были измерены в одних и тех же условиях.

*Активность бета-излучателей с низкой энергией может быть измерена с помощью жидкостного сцинтилляционного счётчика.* Принцип работы жидкостного сцинтилляционного счетчика основан на взаимодействии бета-излучающего радионуклида и сцинтиллятора, компонента сцинтилляционной смеси. Сцинтиллятор преобразует ионизирующее излучение от радионуклида в фотоны (сцинтилляция). Интенсивность света, вырабатываемого во время сцинтилляции, пропорциональна начальной энергии бета-частицы. Образец в растворе, содержащем одно или несколько (обычно два) органических флуоресцентных вещества (первичный и вторичный сцинтилляторы), превращающих часть энергии распада в фотоны света, которые детектируются фотоумножителем и конвертируются в электрические импульсы. При использовании жидкостных сцинтилляционных счётчиков сравнительные измерения корректируют с учетом эффектов светопоглощения. Прямые измерения выполняют, если это возможно, в одинаковых условиях (например, объём и вид растворов) для определяемого и стандартного источника. Все измерения активности должны быть скорректированы путём вычитания фоновой активности окружающей среды и ложных сигналов, испускаемых самим оборудованием. При измерении большой активности на некотором оборудовании необходимо провести коррекцию на потери от совпадений, возникающие из-за ограниченного времени разрешения детектора и связанного с ним электронного оборудования. Для регистрирующей системы с фиксированным мёртвым временем τ, которое наступает после каждого счёта, уравнение коррекции:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| где | *–* истинная скорость счёта в секунду;  N − полученная скорость счёта в секунду;  τ − мёртвое время, в секундах. |  |

На некоторых приборах эта корректировка выполняется автоматически. Корректировка из-за потерь от совпадений должна быть выполнена перед корректировкой на фоновое излучение.

Если время индивидуального измерения (tm) не пренебрежимо мало по сравнению с периодом полураспада (T½), то должен быть принят во внимание распад в течение времени измерения. После проведения корректировки показаний прибора (скорость счёта, ионизационный ток и т.д.) на фон и, если необходимо, на потери из-за электронных эффектов, проводят коррекцию на распад за время измерения по уравнению:

|  |  |
| --- | --- |
| где | – показания прибора, скорректированные на начало индивидуального измерения;  R – показание прибора перед корректировкой на распад, но уже после коррекции на фон и т.д.;  𝝀 – постоянная распада радионуклида;  е – основание натурального логарифма;  – продолжительность измерения. |

Результаты определения активности показывают различия, которые, главным образом, связаны с редким видом ядерного превращения.

Для того чтобы компенсировать различия в количестве переходов в единицу времени, должно быть зарегистрировано достаточное количество импульсов. Так, например, необходимо, по крайней мере, 10000 импульсов для получения относительного стандартного отклонения не более 1 % (доверительный интервал: 1 сигма, стандартное отклонение − корень квадратный из числа импульсов).

Все результаты измерения активности приводят с указанием даты и, если необходимо, времени измерения. Это указание должно быть сделано с учётом часового пояса (GMT, CET) (Среднее время по меридиану Гринвича, Центральное Европейское время). Активность на другое время рассчитывают по экспоненциальному уравнению или определяют по таблицам.

Удельную активность обычно рассчитывают, исходя из объёмной активности и концентрации изучаемого химического соединения после подтверждения, что активность относится только к радионуклиду (радионуклидная чистота) и интересующим химическим формам (радиохимическая чистота). Удельная активность изменяется во времени. Поэтому величину удельной активности приводят с указанием даты и, если необходимо, времени. Удельную активность необходимо измерять в препаратах с добавленным носителем. Для некоторых РФЛП без добавления носителя (например, лиганды рецепторов), важно указывать молярную удельную активность.

**Стерильность**

РФЛП для парентерального введения должны быть приготовлены с соблюдением мер предосторожности, чтобы исключить микробное загрязнение и обеспечить стерильность. Испытание на стерильность выполняют в соответствии с ОФС «Стерильность*».* Однако, из-за короткого периода полураспада радионуклидов, входящих в состав большинства РФЛП, результат анализа на стерильность получают, как правило, после использования конкретной партии. В таких случаях в фармакопейных статьях приводят указание о том, что результат контроля стерильности может быть получен после использования препарата.

Часто по нормативам радиационной безопасности (высокий уровень радиоактивности) для испытания на стерильность невозможно использовать РФЛП в количествах, указанных в ОФС «Стерильность». Кроме того, когда объём партии РФЛП ограничен одним или несколькими образцами (например, терапевтические или ультра-короткоживущие препараты), то тест на стерильность оказывается невыполнимым. Если период полураспада очень короткий (например, ≤ 20 мин), введение препарата пациенту проводят в потоке с применением метода мембранной фильтрации и валидацией системы производства.

Как правило, для РФЛП контроль соблюдения условий стерилизации должен гарантировать стерильность препарата, а испытание на стерильность предусматривает проверку каждой десятой партии препаратов, стерилизуемых автоклавированием (при условии валидации процесса стерилизации), и каждой партии препаратов стерилизуемых в воздушном стерилизаторе.

Для препаратов, стерилизованных фильтрованием и/или изготовленных в асептических условиях, следует проводить испытания стерильности каждой десятой партии при условии валидации асептических зон и контроля целостности стерилизующего фильтра при производстве каждой партии. При проведении испытаний на «стерильность», образцы должны храниться в надлежащих условиях, обеспечивающих достоверность полученных результатов.

**Стереоизомерная чистота**

При необходимости должна быть указана стереоизомерная чистота.

**Хранение**

Условия хранения должны обеспечивать снижение мощности дозы излучения до допустимого уровня.

В фармакопейной статье указывают конкретные условия хранения препарата, обусловленные его специфическими свойствами и обеспечивающие сохранность его качества (температурный режим и т.д.).

РФЛП должны быть тщательно закрыты и храниться в зоне, предназначенной для данных целей.

Во время хранения материал первичной упаковки может менять окраску в результате облучения. Изменение окраски не означает ухудшение качества препарата.

**Упаковка**

Упаковка РФЛП должна производиться в соответствии с действующим законодательством РФ в этой области в отношении радиоактивных препаратов медицинского назначения. При этом необходимо учитывать, что исчерпывающая информация о препарате должна содержаться в паспорте и инструкции по медицинскому применению РФЛП.

**Маркировка**

Маркировка первичной упаковки РФЛП (как правило, флакон для лекарственных средств) должна содержать минимум информации в целях обеспечения минимальной лучевой нагрузки на глаза медперсонала.

*На этикетке первичной упаковки (флакона) со знаком радиационной опасности указывают*: название препарата, лекарственную форму, активность (для капсул или драже активность каждой единицы) на установленную дату (и время), номер серии, срок годности. Маркировка может быть адаптирована (сокращена) в случае РФЛП на основе короткоживущих радионуклидов, тогда как отсутствующая информация (активность и объем раствора) в этом случае должна быть нанесена на этикетку вторичной упаковки соответственно.

*На этикетке вторичной упаковки (комплект упаковочный транспортный) со знаком радиационной опасности указывают:* наименование производителя; его товарный знак (при его наличии); название препарата; МНН на русском языке (если оно имеется); лекарственную форму, состав; «стерильно» (только для инъекционных лекарственных форм); информацию о том, что препарат предназначен для диагностики или для терапевтического применения; пути введения; общая активность на указанную дату и, при необходимости, время; для растворов предоставляются данные по объемной активности, для растворов указывается общий объем; любые специальные требования к хранению в отношении температуры и освещенности; для капсул (драже) дополнительно указывают активность каждой единицы и количество капсул (драже) в упаковке, номер серии, дату изготовления, срок годности.

**Перевозка**

Перемещение РФЛП внутри помещений, а также на территории радиационного объекта должно выполнятся в соответствии с действующими правилами радиационной безопасности при перевозке радиоактивных веществ в контейнерах и упаковках с учетом физического состояния источников излучения, их активности, вида излучения, габаритов и массы упаковки, с соблюдением условий радиационной безопасности. Транспортные средства, специально предназначенные для перевозки радионуклидных источников за пределами радиационного объекта, должны соответствовать действующим требованиям утвержденных правовых документов по радиационной безопасности персонала и населения при перевозке радиоактивных материалов (веществ).

**Срок годности**

Срок годности РФЛП определяется совокупностью следующих факторов:

- стабильностью химического и радиохимического состава РФЛП;

- уменьшением активности радионуклида с течением времени по закону радиоактивного распада;

- возрастанием относительного содержания радионуклидных примесей, имеющих периоды полураспада большие, чем основной радионуклид.

Срок годности каждого РФЛП приводят в соответствующей фармакопейной статье и устанавливают в соответствии с ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». Периодичность контроля РФЛП в зависимости от их срока годности представлена в табл. 1.

#### Таблица 1 − Периодичность контроля РФЛП при установлении их срока годности

| **№ п/п** | **Срок годности** | **Периодичность проверки качества** |
| --- | --- | --- |
| 1 | До 40 мин включительно | На время изготовления |
| 2 | Свыше 40 мин до 5 сут включительно | На время изготовления и конец срока годности |
| 3 | Свыше 5 сут до 10 сут включительно | На дату изготовления и конец срока годности |
| 4 | Свыше 10 сут | На дату изготовления, в середине и в конце срока годности |

Для препаратов со сроками годности, указанными в п.п. 3 и 4, приводят еще один раз данные анализа за их пределами. Временной интервал со времени окончания срока годности до даты данного анализа составляет 10-50 % срока годности.

РФЛП, полученные из наборов обычно предназначены для использования в течение 12 часов.

РФЛП для инъекций, срок годности которых превышает один день и которые содержат антимикробный консервант могут поставляться в многодозовой упаковке После асептического изъятия первой дозы контейнер следует хранить при температуре от 2° до 8°C и содержимое должно быть использовано в течение 7 дней .

Приложение 1

Таблица основных физических характеристик радионуклидов

Обозначения:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| eA | = | электроны Оже |
| ce | = | электроны конверсии |
| β− | = | Электроны |
| β+ | = | позитроны |
| γ | = | гамма-излучение |
| X | = | рентгеновское излучение |

|  |  | **Электронная эмиссия** | | | **Фотонная эмиссия** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Радионуклид** | **Период полураспада** | **Тип** | **Энергия (MэВ)** | **Вероятность (на 100 распадов)** | **Тип** | **Энергия**  **(MэВ)** | **Вероятность (на 100 распадов)** |
| **(I) Средняя энергия β-спектра**  **(II) Максимальная вероятность, соответствующая полной аннигиляции в источнике на 100 распадов.** | | | | | | | |
| Тритий (3H) | 12.33 (6) лет | β− | 0.006 (I) (макс: 0.019) | 100 |  |  |  |
| Углерод-11 (11C) | 20.385 (20) мин | β+ | 0.386 (I) (макс: 0.960) | 99.8 | γ | 0.511 | 199.5 (II) |
| Азот-13 (13N) | 9.965 (4) мин | β+ | 0.492 (I) (макс: 1.198) | 99.8 | γ | 0.511 | 199.6 (II) |
| Кислород-15 (15O) | 122.24 (16) с | β+ | 0.735 (I) (макс: 1.732) | 99.9 | γ | 0.511 | 199.8 (II) |
| Фтор-18 (18F) | 109.77 (5)мин | β+ | 0.250 (I) (макс: 0.633) | 96.7 | γ | 0.511 | 193.5 (II) |
| Фосфор-32 (32P) | 14.26 (4) сут | β− | 0.695 (I) (макс: 1.71) | 100 |  |  |  |
| Фосфор-33 (33P) | 25.34 (12) сут | β− | 0.076 (I) (макс: 0.249) | 100 |  |  |  |
| Сера-35 (35S) | 87.51 (12) сут | β− | 0.049 (I) (макс: 0.167) | 100 |  |  |  |
| Хром-51 (51Cr) | 27.7025 (24) сут | e*A* | 0.004 | 67 | X | 0.005 | 22.3 |
|  |  |  |  | γ | 0.320 | 9.9 |
| Кобальт-56 (56Co) | 77.27 (3) сут | e*A* | 0.006 | 47 | X | 0.006-0.007 | 25 |
|  |  |  |  |  |  |
| β+ | 0.179 (I) | 0.9 | γ | 0.511 | 38.0 (II) |
|  |  | 0.631 (I) | 18.1 |  | 0.847 | 100.0 |
|  |  |  |  |  | 1.038 | 14.1 |
|  |  |  |  |  | 1.175 | 2.2 |
|  |  |  |  |  | 1.238 | 66.1 |
|  |  |  |  |  | 1.360 | 4.3 |
|  |  |  |  |  | 1.771 | 15.5 |
|  |  |  |  |  | 2.015 | 3.0 |
|  |  |  |  |  | 2.035 | 7.8 |
|  |  |  |  |  | 2.598 | 17.0 |
|  |  |  |  |  | 3.202 | 3.1 |
|  |  |  |  |  | 3.253 | 7.6 |
| Кобальт-57 (57Co) | 271.79 (9) сут | e*A*+ce | 0.006-0.007 | 177.4 | X | 0.006-0.007 | 57 |
|  |  |  |  |  |  |
| ce | 0.014 | 7.4 | γ | 0.014 | 9.2 |
|  | 0.115 | 1.8 |  | 0.122 | 85.6 |
|  | 0.129 | 1.3 |  | 0.136 | 10.7 |
|  |  |  |  | 0.692 | 0.15 |
| Кобальт-58 (58Co) | 70.86 (7) сут | e*A* | 0.006 | 49.4 | X | 0.006-0.007 | 26.3 |
|  |  |  |  |  |  |
| β+ | 0.201 (I) | 14.9 | γ | 0.511 | 29.9 (II) |
|  |  |  |  | 0.811 | 99.4 |
|  |  |  |  | 0.864 | 0.7 |
|  |  |  |  | 1.675 | 0.5 |
| Кобальт-60 (60Co) | 5.2714 (5) лет | β− | 0.096 (I) (макс: 0.318) | 99.9 | γ | 1.173 | 100.0 |
|  |  |  |  |  | 1.333 | 100.0 |
| Медь-62  (62Cu) | 9.67 мин | β+ | 1.316 (макс: 2.926) | 97.2 | Х | 0.007 | 0.709 |
|  | e*A* | 0.007 | 1.138 |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.511 | 194.86 |
|  |  |  |  |  | 0.875 | 0.15 |
|  |  |  |  |  | 1.173 | 0.342 |
| Медь-64  (64Cu) | 12.7 час | β+ | 0.278 (макс: 0.653) | 17.4 | Х | 0.007 | 14.12 |
|  | β− | 0.190 (макс: 0.579) | 39.0 |  | 0.008 | 1.91 |
|  | e*A* | 0.007 | 22.66 |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.511 | 34.79 |
|  |  |  |  |  | 1.345 | 0.473 |
| Галлий-66 (66Ga) | 9.49 (7) час | e*A* | 0.008 | 21 | X | 0.009-0.010 | 19.1 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | β+ | 0.157 (I) | 1 | γ | 0.511 | 112 (II) |
|  |  | 0.331 (I) | 0.7 |  | 0.834 | 5.9 |
|  |  | 0.397 (I) | 3.8 |  | 1.039 | 37 |
|  |  | 0.782 (I) | 0.3 |  | 1.333 | 1.2 |
|  |  | 1.90 (I) | 50 |  | 1.919 | 2.1 |
|  |  |  |  |  | 2.190 | 5.6 |
|  |  |  |  |  | 2.423 | 1.9 |
|  |  |  |  |  | 2.752 | 23.4 |
|  |  |  |  |  | 3.229 | 1.5 |
|  |  |  |  |  | 3.381 | 1.5 |
|  |  |  |  |  | 3.792 | 1.1 |
|  |  |  |  |  | 4.086 | 1.3 |
|  |  |  |  |  | 4.295 | 4.1 |
|  |  |  |  |  | 4.807 | 1.8 |
| Галлий-67 (67Ga) | 3.2612 (6) сут | e*A* | 0.008 | 62 | X | 0.008-0.010 | 57 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | ce | 0.082-0.084 | 30.4 | γ | 0.091-0.093 | 42.4 |
|  |  | 0.090-0.092 | 3.6 |  | 0.185 | 21.2 |
|  |  | 0.175 | 0.3 |  | 0.209 | 2.4 |
|  |  |  |  |  | 0.300 | 16.8 |
|  |  |  |  |  | 0.394 | 4.7 |
|  |  |  |  |  | 0.888 | 0.15 |
| Германий-68 (68Ge) в равновесии с галлием-68 (68Ga) | 270.82 (27) сут | e*A* | 0.008 | 42.4 | X | 0.009-0.010 | 44.1 |
|  |  |  |  |  |  |  |
| (68Ga: 67.629 (24) мин) | β+ | 0.353 (I) | 1.2 | γ | 0.511 | 178.3 |
|  | 0.836 (I) | 88.0 |  | 1.077 | 3.0 |
| Галлий-68 (68Ga) | 67.629 (24) мин | e*A* | 0.008 | 5.1 | X | 0.009-0.010 | 4.7 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | β+ | 0.353 (I) | 1.2 | γ | 0.511 | 178.3 |
|  |  | 0.836 (I) | 88.0 |  | 1.077 | 3.0 |
| Криптон-81m (81mKr) | 13.10 (3) с | ce | 0.176 | 26.4 | X | 0.012-0.014 | 17.0 |
|  |  | 0.189 | 4.6 |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.190 | 67.6 |
| Рубидий-81 (81Rb)  в равновесии с  Криптоном-81m (81mKr) | 4.576 (5) час | e*A* | 0.011 | 31.3 | X | 0.013-0.014 | 57.2 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | ce | 0.176 | 25.0 | γ | 0.190 | 64 |
|  |  | 0.188 | 4.3 |  | 0.446 | 23.2 |
|  |  |  |  |  | 0.457 | 3.0 |
| (81mKr: 13.10 (3) с) | β+ | 0.253 (I) | 1.8 |  | 0.510 | 5.3 |
|  | 0.447 (I) | 25.0 |  | 0.511 | 54.2 |
|  |  |  |  | 0.538 | 2.2 |
| Рубидий-82  (82Rb) | 1.3 мин | β+ | 1.523 | 83.3 | γ | 0.511 | 191 |
| Стронций-82  (82Sr) | 25 сут | e | 0.00017 | 202 | Х | 0.002-0.013 | 60 |
| Стронций-85  (85Sr) | 64.84 сут | e | 0.017 | 204 | Х | 0.013 | 50 |
|  |  | ce | 0.51 | 0.066 | X | 0.013-0.015 | 55 |
|  |  |  |  |  | γ | 0.514 | 99,3 |
| Стронций-89 (89Sr)  в равновесии с  Иттрием-89m (89mY) | 50.53 (7)  сут | β− | 0.583 (I) (макс: 1.492) | 99.99 | γ | 0.909 | 0.01 |
|  |  |  |  |  |  |  |
| (89mY: 16.06 (4) с) |  |  |  |  |  |  |
| Стронций-90 (90Sr)  в равновесии с  Иттрием-90 (90Y) | 28.74 (4) лет | β− | 0.196 (I) (макс: 0.546) | 100 |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| (90Y: 64.10 (8)  час) |  |  |  |  |  |  |
| Иттрий-90 (90Y) | 64.10 (8)  час | β− | 0.934 (I) (макс: 2.280) | 100 |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Молибден-99 (99Mo)  в равновесии с  Технецием-99m (99mTc) | 65.94 (1)  час | β− | 0.133 (I) | 16.4 | X | 0.018-0.021 | 3.6 |
|  |  | 0.290 (I) | 1.1 |  |  |  |
|  |  | 0.443 (I) | 82.4 | γ | 0.041 | 1.1 |
|  |  |  |  |  | 0.141 | 4.5 |
|  |  |  |  |  | 0.181 | 6 |
|  |  |  |  |  | 0.366 | 1.2 |
| (99mTc: 6.01 (1)  час) |  |  |  |  | 0.740 | 12.1 |
|  |  |  |  |  | 0.778 | 4.3 |
| Технеций-99m (99mTc) | 6.01 (1) час | ce | 0.002 | 74 | X | 0.018-0.021 | 7.3 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | e*A* | 0.015 | 2.1 | γ | 0.141 | 89.1 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | ce | 0.120 | 9.4 |  |  |  |
|  |  | 0.137-0.140 | 1.3 |  |  |  |
| Технеций-99 (99Tc) | 2.11 × 105 лет | β− | 0.085 (I) (макс: 0.294) | 100 |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Рутений-103 (103Ru)  в равновесии с  Родием-103m (103mRh) | 39.26 (2)  сут | e*A*+ce | 0.017 | 12 | X | 0.020-0.023 | 9.0 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | ce | 0.030-0.039 | 88.3 | γ | 0.497 | 91 |
| (103mRh:  56.114 (20) мин) |  |  |  |  | 0.610 | 5.8 |
| β− | 0.031 (I) | 6.6 |  |  |  |
|  | 0.064 (I) | 92.2 |  |  |  |
| Индий-110 (110In) | 4.9 (1) час | e*A* | 0.019 | 13.4 | X | 0.023-0.026 | 70.5 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.642 | 25.9 |
|  |  |  |  |  | 0.658 | 98.3 |
|  |  |  |  |  | 0.885 | 92.9 |
|  |  |  |  |  | 0.938 | 68.4 |
|  |  |  |  |  | 0.997 | 10.5 |
| Индий-110m (110mIn) | 69.1 (5) мин | e*A* | 0.019 | 5.3 | X | 0.023-0.026 | 27.8 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | β+ | 1.015 (I) | 61 | γ | 0.511 | 123.4 (II) |
|  |  |  |  |  | 0.658 | 97.8 |
|  |  |  |  |  | 2.129 | 2.1 |
| Индий-111 (111In) | 2.8047 (5)  сут | e*A* | 0.019 | 15.6 | X | 0.003 | 6.9 |
|  |  |  |  |  | 0.023-0.026 | 82.3 |
|  | ce | 0.145 | 7.8 |  |  |  |
|  |  | 0.167-0.171 | 1.3 | γ | 0.171 | 90.2 |
|  |  | 0.219 | 4.9 |  | 0.245 | 94.0 |
|  |  | 0.241-0.245 | 1.0 |  |  |  |
| Индий-114m (114mIn)  в равновесии с  Индием-114 (114In) | 49.51 (1)  сут | ce | 0.162 | 40 | X | 0.023-0.027 | 36.3 |
|  |  | 0.186-0.190 | 40 |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.190 | 15.6 |
|  | β− | 0.777 (I) (макс: 1.985) | 95 |  | 0.558 | 3.2 |
| (114In: 71.9 (1) с) |  |  |  | 0.725 | 3.2 |
| Теллур-121m  (121mTe)  в равновесии с Теллуром-121 (121Te) | 154.0 (7)  сут | e*A* | 0.003 | 88.0 | X | 0.026-0.031 | 50.5 |
|  |  | 0.022-0.023 | 7.4 |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.212 | 81.4 |
|  | ce | 0.050 | 33.2 |  | 1.102 | 2.5 |
| (121Te: 19.16 (5)  сут) |  | 0.077 | 40.0 |  |  |  |
|  |  | 0.180 | 6.1 |  |  |  |
| Теллур-121 (121Te) | 19.16 (5)  сут | e*A* | 0.022 | 11.6 | X | 0.026-0.030 | 75.6 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.470 | 1.4 |
|  |  |  |  |  | 0.508 | 17.7 |
|  |  |  |  |  | 0.573 | 80.3 |
| Йод-123 (123I) | 13.27 (8) час | e*A* | 0.023 | 12.3 | X | 0.004 | 9.3 |
|  |  |  |  |  | 0.027-0.031 | 86.6 |
|  | ce | 0.127 | 13.6 |  |  |  |
|  |  | 0.154 | 1.8 | γ | 0.159 | 83.3 |
|  |  | 0.158 | 0.4 |  | 0.346 | 0.1 |
|  |  |  |  |  | 0.440 | 0.4 |
|  |  |  |  |  | 0.505 | 0.3 |
|  |  |  |  |  | 0.529 | 1.4 |
|  |  |  |  |  | 0.538 | 0.4 |
| Йод-124 (124I) | 4.176 дня | β+ | 0.687 (макс: 1.534) | 11.79 | X | 0.004 | 6.3 |
|  |  | 0.975 (макс: 2.138) | 10.89 |  | 0.027 | 47.5 |
|  | e*A* | 0.003 | 63.0 |  | 0.031 | 10.73 |
|  |  | 0.023 | 8.30 |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.511 | 45.96 |
|  |  |  |  |  | 0.603 | 62.9 |
|  |  |  |  |  | 0.723 | 10.35 |
|  |  |  |  |  | 1.509 | 3.13 |
|  |  |  |  |  | 1.691 | 10.88 |
| Йод-125 (125I) | 59.402 (14) сут | e*A*+ce | 0.004 | 80 | X | 0.004 | 15.5 |
|  |  | 0.023-0.035 | 33 |  | 0.027 | 114 |
|  |  |  |  |  | 0.031 | 26 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.035 | 6.7 |
| Йод-126 (126I) | 13.11 (5)  сут | e*A* | 0.023 | 6 | X | 0.027-0.031 | 42.2 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | ce | 0.354 | 0.5 | γ | 0.388 | 34 |
|  |  | 0.634 | 0.1 |  | 0.491 | 2.9 |
|  |  |  |  |  | 0.511 | 2.3 (II) |
|  | β− | 0.109 (I) | 3.6 |  | 0.666 | 33 |
|  |  | 0.290 (I) | 32.1 |  | 0.754 | 4.2 |
|  |  | 0.459 (I) | 8.0 |  | 0.880 | 0.8 |
|  |  |  |  |  | 1.420 | 0.3 |
|  | β+ | 0.530 (I) | 1 |  |  |  |
| Йод-131 (131I) | 8.02070 (11) сут | ce | 0.46 | 3.5 | X | 0.029-0.030 | 3.9 |
|  | 0.330 | 1.6 |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.080 | 2.6 |
|  | β− | 0.069 (I) | 2.1 |  | 0.284 | 6.1 |
|  |  | 0.097 (I) | 7.3 |  | 0.365 | 81.7 |
|  |  | 0.192 (I) | 89.9 |  | 0.637 | 7.2 |
|  |  |  |  |  | 0.723 | 1.8 |
| Ксенон-131m (131mXe) | 11.84 (7)  сут | e*A* | 0.025 | 6.8 | X | 0.004 | 8.3 |
|  |  |  |  |  | 0.030 | 44.0 |
|  | ce | 0.129 | 61 |  | 0.034 | 10.2 |
|  |  | 0.159 | 28.5 |  |  |  |
|  |  | 0.163 | 8.3 | γ | 0.164 | 2.0 |
| Йод-133 (133I)  (распадается до Ксенона-133) | 20.8 (1) час | β− | 0.140 (I) | 3.8 | γ | 0.530 | 87 |
|  |  | 0.162 (I) | 3.2 |  | 0.875 | 4.5 |
|  |  | 0.299 (I) | 4.2 |  | 1.298 | 2.4 |
|  |  | 0.441 (I) | 83 |  |  |  |
| Ксенон-133 (133Xe) | 5.243 (1)  сут | e*A* | 0.026 | 5.8 | X | 0.004 | 6.3 |
|  |  |  |  |  | 0.031 | 40.3 |
|  | ce | 0.045 | 55.1 |  | 0.035 | 9.4 |
|  |  | 0.075-0.080 | 9.9 |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.080 | 38.3 |
|  | β− | 0.101 (I) | 99.0 |  |  |  |
| Ксенон-133m (133mXe)  (распадается до Ксенона-133) | 2.19 (1)  сут | e*A* | 0.025 | 7 | X | 0.004 | 7.8 |
|  |  |  |  |  | 0.030 | 45.9 |
|  | ce | 0.199 | 64.0 |  | 0.034 | 10.6 |
|  |  | 0.228 | 20.7 |  |  |  |
|  |  | 0.232 | 4.6 | γ | 0.233 | 10.0 |
| Йод-135 (135I)  (распадается до Ксенона-135) | 6.57 (2) час | β− | 0.140 (I) | 7.4 | γ | 0.527 | 13.8 |
|  |  | 0.237 (I) | 8 |  | 0.547 | 7.2 |
|  |  | 0.307 (I) | 8.8 |  | 0.837 | 6.7 |
|  |  | 0.352 (I) | 21.9 |  | 1.039 | 8.0 |
|  |  | 0.399 (I) | 8 |  | 1.132 | 22.7 |
|  |  | 0.444 (I) | 7.5 |  | 1.260 | 28.9 |
|  |  | 0.529 (I) | 23.8 |  | 1.458 | 8.7 |
|  |  |  |  |  | 1.678 | 9.6 |
|  |  |  |  |  | 1.791 | 7.8 |
| Ксенон-135 (135Xe) | 9.14 (2) час | ce | 0.214 | 5.5 | X | 0.031-0.035 | 5.0 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | β− | 0.171 | 3.1 | γ | 0.250 | 90.2 |
|  |  | 0.308 | 96.0 |  | 0.608 | 2.9 |
| Цезий-137 (137Cs)  в равновесии с Барием-137m (137mBa) | 30.04 (3) лет | e*A* | 0.026 | 0.8 | X | 0.005 | 1 |
|  |  |  |  | 0.032-0.036 | 7 |
| ce | 0.624 | 8.0 |  |  |  |
| (137mBa: 2.552 (1)  мин) |  | 0.656 | 1.4 | γ | 0.662 | 85.1 |
|  |  |  |  |  |  |
| β− | 0.174 (I) | 94.4 |  |  |  |
|  | 0.416 (I) | 5.6 |  |  |  |
| Самарий-153 (153Sm) | 46.3 часа | β− | 0.200 (макс: 0.635) | 32.2 | X | 0.006 | 12.0 |
|  |  | 0.226 (макс: 0.705) | 49.6 |  | 0.041 | 17.5 |
|  |  | 0.265 (макс: 0.808) | 17.5 |  | 0.042 | 31.7 |
|  | ce | 0.021 | 21.7 |  | 0.047 | 12.4 |
|  |  | 0.055 | 43.2 |  |  |  |
|  |  | 0.095 | 6.44 | γ | 0.070 | 4.85 |
|  |  |  |  |  | 0.103 | 29.8 |
| Гольмий-166 (166Ho) | 26.8 час | β− | 0.651 (макс: 1.773) | 48.7 | X | 0.007 | 8.3 |
|  |  | 0.694 (макс: 1.854) | 50.0 |  | 0.048 | 3.1 |
|  | e*A* | 0.006 | 27.8 |  | 0.049 | 5.5 |
|  | ce | 0.023 | 11.5 |  |  |  |
|  |  | 0.071 | 26.5 | γ | 0.081 | 6.71 |
|  |  | 0.078 | 6.44 |  |  |  |
| Лютеций-177 (177Lu) | 6.65 дня | β− | 0.048 (макс: 0.177) | 11.61 | γ | 0.208 | 10.36 |
|  |  | 0.110 (макс: 0.385) | 9.1 |  |  |  |
|  |  | 0.149 (макс: 0.498) | 79.4 |  |  |  |
|  | e*A* | 0.044 | 0.27 |  |  |  |
|  | ce | 0.112 | 0.48 |  |  |  |
|  |  | 0.143 | 0.57 |  |  |  |
| Рений-188 (188Re) | 17.0 час | β− | 0.528 (макс: 1.487) | 1.748 | X | 0.009 | 3.2 |
|  |  | 0.729 (макс: 1.965) | 26.3 |  | 0.063 | 2.44 |
|  |  | 0.795 (макс: 2.120) | 70.0 |  |  |  |
|  | e*A* | 0.007 | 6.8 | γ | 0.155 | 15.61 |
|  | ce | 0.081 | 5.04 |  |  |  |
|  |  | 0.142 | 5.85 |  |  |  |
| Золото-198  (198Au) | 2.696 сут | β - | 0.315 (I) | 98.7 | γ | 0.412 | 95.5 |
| Таллий-199  (199Т1) | 7.42 час | се | 0.144 | 1.23 | X | 0.069-0.080 | 94.5 |
|  |  | 0.193 | 1.19 |  |  |  |
|  | β+ | 0.227 | 0.1 |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.158 | 4.9 |
|  |  |  |  |  | 0.208 | 12.8 |
|  |  |  |  |  | 0.247 | 9.2 |
|  |  |  |  |  | 0.334 | 1.6 |
|  |  |  |  |  | 0.455 | 12.3 |
| Таллий-200 (200Tl) | 26.1 (1) час | ce | 0.285 | 3.4 | X | 0.010 | 32.0 |
|  |  | 0.353 | 1.4 |  | 0.069-0.071 | 63.3 |
|  |  |  |  |  | 0.08 | 17.5 |
|  | β+ | 0.495 (I) | 0.3 |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.368 | 87.2 |
|  |  |  |  |  | 0.579 | 13.8 |
|  |  |  |  |  | 0.828 | 10.8 |
|  |  |  |  |  | 1.206 | 29.9 |
|  |  |  |  |  | 1.226 | 3.4 |
|  |  |  |  |  | 1.274 | 3.3 |
|  |  |  |  |  | 1.363 | 3.4 |
|  |  |  |  |  | 1.515 | 4.0 |
| Свинец-201 (201Pb)  (распадается до Таллия-201) | 9.33 (3) час | e*A* | 0.055 | 3 | X | 0.070-0.073 | 69 |
|  |  |  |  |  | 0.083 | 19 |
|  | ce | 0.246 | 8.5 |  |  |  |
|  |  | 0.276 | 2 | γ | 0.331 | 79 |
|  |  | 0.316 | 2.3 |  | 0.361 | 9.9 |
|  |  |  |  |  | 0.406 | 2.0 |
|  |  |  |  |  | 0.585 | 3.6 |
|  |  |  |  |  | 0.692 | 4.3 |
|  |  |  |  |  | 0.767 | 3.2 |
|  |  |  |  |  | 0.826 | 2.4 |
|  |  |  |  |  | 0.908 | 5.7 |
|  |  |  |  |  | 0.946 | 7.9 |
|  |  |  |  |  | 1.099 | 1.8 |
|  |  |  |  |  | 1.277 | 1.6 |
| Таллий-201 (201Tl) | 72.912 (17) час | ce | 0.016-0.017 | 17.7 | X | 0.010 | 46.0 |
|  |  | 0.027-0.029 | 4.1 |  | 0.069-0.071 | 73.7 |
|  |  | 0.052 | 7.2 |  | 0.080 | 20.4 |
|  |  | 0.084 | 15.4 |  |  |  |
|  |  | 0.153 | 2.6 | γ | 0.135 | 2.6 |
|  |  |  |  |  | 0,167 | 10.0 |
| Таллий-202 (202Tl) | 12.23 (2)  сут | e*A* | 0.054 | 2.8 | X | 0.010 | 31.0 |
|  |  |  |  |  | 0.069-0.071 | 61.6 |
|  | ce | 0.357 | 2.4 |  | 0.080 | 17.1 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.440 | 91.4 |
| Свинец-203 (203Pb) | 51.873 (9) час | e*A* | 0.055 | 3.0 | X | 0.010 | 37.0 |
|  |  |  |  |  | 0.071-0.073 | 69.6 |
|  | ce | 0.194 | 13.3 |  | 0.083 | 19.4 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.279 | 80.8 |
|  |  |  |  |  | 0.401 | 3.4 |
| Астат-211  (211At) | 7.21 час | α | 5.870 | 41.8 | X | 0.011 | 19.7 |
|  |  |  |  |  | 0.077 | 12.68 |
|  | e*A* | 0.008 | 26.1 |  | 0.079 | 21.24 |
|  |  | 0.06 | 1.34 |  | 0.090 | 9.53 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | γ | 0.687 | 0.261 |
| Висмут-213  (213Bi) | 45.6 мин | α | 5.869 | 1.94 | X | 0.011 | 1.75 |
|  | β− | 0.320 (макс: 0.982) | 31.0 |  | 0.077 | 1.18 |
|  |  | 0.492 (макс: 1.422) | 65.9 |  | 0.079 | 1.98 |
|  | e*A* | 0.008 | 2.31 |  |  |  |
|  | ce | 0.347 | 3.97 | γ | 0.440 | 26.1 |
| Радий-223  (223Ra) | 11.43 дня | α | 5.434 | 2.22 | X | 0.012 | 25 |
|  |  | 5.540 | 9.0 |  | 0.081 | 15.3 |
|  |  | 5.607 | 25.2 |  | 0.084 | 25.4 |
|  |  | 5.716 | 51.6 |  | 0.095 | 11.5 |
|  |  | 5.747 | 9.0 |  |  |  |
|  | e*A* | 0.009 | 28 | γ | 0.154 | 5.7 |
|  | ce | 0.024 | 7.5 |  | 0.269 | 13.9 |
|  |  | 0.046 | 12.7 |  |  |  |
|  |  | 0.056 | 18.5 |  |  |  |
|  |  | 0.171 | 9.3 |  |  |  |
| Иттербий-175  (175Yb) | 4.185(1) дня | e*A* | 0.00602 | 6.34 | Х | 0.0530-0.541 | 5.9 |
| ce | 0.05049 | 7.42 |  |  |  |
|  | 0.1029 | 1.76 | γ | 0.1138 | 3.87 |
| β− | 0.0190 | 20.4 |  | 0.2825 | 6.13 |
|  | 0.1024 | 6.7 |  | 0.3963 | 13.2 |
|  | 0.1399 | 72.9 |  |  |  |